

# Farmacogenética del tratamiento antirretroviral 2008: ¿hacia un tratamiento personalizado?

Francesc Vidal Marsal

Hospital Universitari Joan XXIII. Universitat Rovira i Virgili. Tarragona. España.

**La amplitud de la recuperación inmunológica en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben el mismo tratamiento antirretroviral y consiguen una supresión virológica sostenida es muy variable. De manera similar, no todas las personas que reciben fármacos antirretrovirales presentan efectos adversos. Existe pues una notable variabilidad interindividual en la respuesta y la toxicidad debidas al tratamiento antirretroviral. Los avances recientes en farmacogenética y farmacogenómica han permitido identificar algunos determinantes genéticos de la persona que modulan la respuesta y la toxicidad de estos fármacos, hecho que contribuye a pensar que en un futuro próximo el diseño personalizado de un tratamiento antirretroviral, de acuerdo con la constitución genética de la persona, sea posible.**

**Palabras clave:** VIH. Polimorfismo. Farmacogenética. Efectos adversos.

Pharmacogenetics of antiretroviral therapy 2008: toward personalized treatment?

**The degree of immune restoration in HIV-1-infected patients receiving the same antiretroviral regimen and achieving sustained virologic suppression is highly variable. Equally, not all persons receiving antiretroviral drugs experience adverse effects. Consequently, there seems to be wide interindividual variability in treatment response and toxicity due to antiretroviral therapy. Recent advances in pharmacogenetics and pharmacogenomics have identified several host genetic determinants that modulate treatment response and toxicity with these drugs. These findings contribute to the belief that personalized design of antiretroviral drug regimens, according to the host genetic background, may be feasible in the near future.**

**Key words:** HIV. Polymorphism. Pharmacogenetics. Adverse effects.

El impacto del tratamiento antirretroviral combinado en la mejora de la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es de tal magnitud que se ha llegado a proponer que los «milagros médicos» existen<sup>1</sup>. Este hecho se debe al potente efecto supresor sobre la masa viral que poseen los regímenes antirretrovirales actuales y que se observa en un número significativo de pacientes que lo toman adecuadamente. En consecuencia, se produce una mejora cualitativa y cuantitativa sustancial del sistema inmunitario, que se traduce en un incremento de la cifra absoluta de linfocitos T CD4+ y en una recuperación de funciones perdidas. Esta mejora es a menudo de tal magnitud que permite la supresión de la profilaxis de infecciones oportunistas<sup>2,3</sup>.

Hemos aprendido, no obstante, que los pacientes que toman tratamiento antirretroviral combinado de forma adecuada y que negativizan la carga viral plasmática presentan un grado de recuperación inmunitaria muy variable. En otras palabras, una buena respuesta virológica no implica necesariamente una buena recuperación inmunológica. A esta situación se la conoce como «respuesta discordante» y sus causas no son del todo conocidas. Entre ellas se han propuesto factores virales, comorbilidad (p. ej., coinfección por el virus de la hepatitis C), tipo de régimen antirretroviral utilizado o factores genéticos de la propia persona infectada. Actualmente, además, no existe cura para la infección por el VIH; por lo tanto, el tratamiento debe mantenerse de por vida. El uso de fármacos antirretrovirales se ha asociado a diversas toxicidades que limitan su eficacia. Entre las toxicidades agudas y crónicas destacan, entre otras, reacciones de hipersensibilidad<sup>4</sup>, nefropatía<sup>5</sup>, lesión hepática<sup>6</sup> y también la aparición de síndrome de redistribución grasa y de distintas alteraciones metabólicas que lo acompañan<sup>7,8</sup>. Un hecho intrigante es que no todos aquellos pacientes que toman un fármaco antirretroviral particular presentan el efecto adverso que se ha atribuido al mismo, por lo que se postula que debe existir una predisposición individual, condicionada genéticamente, a desarrollar el efecto adverso<sup>9,10</sup>.

La farmacogenética es la ciencia que estudia las variaciones interindividuales en la respuesta y la toxicidad debida a fármacos gobernadas por variaciones en la composición genética de las personas, es decir, cómo las características genéticas de la persona influyen en los efectos favorables y adversos de un determinado tratamiento. En el presente monográfico de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA, un grupo de expertos sobre el tema describen sus conocimientos, experiencia clínica e investigadora, y los avances más recientes sobre farmacogenética y toxicogenética del

Correspondencia: Dr. F. Vidal.  
Sección de Enfermedades Infecciosas y Sida. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII. Universitat Rovira i Virgili.  
Mallafre Guasch, 4. 43007 Tarragona. España.  
Correo electrónico: fvidal@comt.es

tratamiento antirretroviral. Actualmente existen avances suficientes en esta disciplina para que este fértil campo de investigación esté abandonando el laboratorio de ciencia básica y se empiecen a visualizar ya algunas aplicaciones clínicas. Es por este motivo que los editores de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA tuvieron la iniciativa de apostar por un número monográfico que introduzca y acerque los conocimientos más actuales a todos los profesionales implicados en la asistencia a pacientes infectados por el VIH o, simplemente, interesados en el tema.

El presente número monográfico se inicia con un capítulo extremadamente importante en el que se exponen conceptos básicos sobre farmacogenética. Se describen y detallan conceptos generales de farmacogenética y farmacogenómica, así como los métodos de estudio elementales utilizados en estas disciplinas. El capítulo ha sido redactado por el Dr. Rubin Lubomirov, el Dr. Amalio Telenti y la Dra. Margalida Rotger, pertenecientes al Departamento de Microbiología del Centre Hôpitalier Universitaire du Val de Saône (Lausanne, Suiza). La trayectoria del Dr. Telenti y sus colaboradores es bien conocida y actualmente constituyen uno de los grupos líderes mundiales en este campo de investigación biomédica.

La Dra. Sonia Rodríguez-Nóvoa y el Dr. Vicente Soriano exponen el estado actual del conocimiento acerca de los determinantes genéticos del huésped en la recuperación inmunológica debida al tratamiento antirretroviral.

El tercer y cuarto artículos del monográfico tratan sobre farmacogenética de los efectos adversos que se han atribuido a algunos fármacos antirretrovirales, conocida también como toxicogenética. El Dr. Pere Domingo y los miembros del equipo que dirige han contribuido a generar parte del estado de conocimiento actual sobre lipodistrofia. El artículo que han redactado constituye una puesta al día acerca de los determinantes genéticos de la persona infectada que modulan la vulnerabilidad individual a presentar lipodistrofia, dislipemia y arteriosclerosis precoz relacionadas con el uso de determinados fármacos antirretrovirales. Por otra parte, la Dra. Victoria Sánchez Hellín y el Dr. Félix Gutiérrez Rodero, del Hospital General de Elche, exponen una revisión actualizada del estado de conocimiento actual sobre las variables genéticas de la persona involucrada en la neurotoxicidad en los pacientes que toman efavirenz; las reacciones de hipersensibilidad y hepatotoxicidad atribuidas a nevirapina; la neuropatía y la acidosis láctica con determinados análogos de nucleósidos; la hiperbilirrubinemia asociada a atazanavir e indinavir, y el daño renal inducido por tenofovir.

Un efecto adverso preocupante del tratamiento antirretroviral son las reacciones de hipersensibilidad. El uso de abacavir, un potente inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósidos, se ha relacionado con el desarrollo de una reacción de hipersensibilidad cutánea precoz en un porcentaje significativo de pacientes. Recientemente se ha señalado que las personas poseedoras del alelo *HLA-B\*5701* en su genotipo tienen un riesgo más elevado de presentar hipersensibilidad, si se les prescribe abacavir, que aquellas que no poseen este alelo. Podemos decir, sin lugar a dudas, que los estudios de asociación que vinculan *HLA-B\*5701* e hipersensibilidad a abacavir son una prueba potente de que la farmacogenética (y la toxicogenética) existen, y de que pueden llegar

a tener una aplicación práctica clínica en un futuro relativamente próximo. La Dra. Mireia Arnedo, investigadora del Servicio de Infecciones del Hospital Clínic de Barcelona, expone los distintos métodos que existen actualmente en el laboratorio para detectar si una persona es portadora de el alelo *HLA-B\*5701*, para efectuar un cribado que reduzca al máximo el riesgo de presentar hipersensibilidad si se piensa prescribir abacavir. En estos últimos años se ha llevado a cabo un estudio multicéntrico internacional dirigido por el Dr. Simon Mallal con este objetivo. La participación española en la selección de pacientes para este estudio ha sido destacada. La Dra. Rosa M. Muñoz de Benito y el Dr. José Ramón Arribas López, pertenecientes a uno de los grupos investigadores que han participado más activamente en el estudio PREDICT-1, exponen los objetivos, la metodología, los resultados y las limitaciones más importantes de este proyecto.

Un hecho relativamente frecuente cuando se discute de farmacogenética es que esta disciplina se percibe como un campo robusto de investigación, pero lejano del quehacer cotidiano del clínico que trata pacientes infectados por el VIH. Un clínico, el Dr. José Ramón Iribarren Loyarte, del Hospital de Donostia, cierra este monográfico con una visión de cómo percibe el médico asistencial los avances en este campo y qué perfil de utilidad pueden tener.

Hemos asumido la edición del presente monográfico con el objetivo de poner de manifiesto que la percepción de la farmacogenética como una disciplina de laboratorio de investigación, lejana y con escasa trascendencia clínica, es errónea, y que farmacogenética y toxicogenética están ya aquí, pidiendo paso. Estas herramientas nos han de permitir en un futuro, esperamos que próximo, poder personalizar la utilización de algunos fármacos antirretrovirales de acuerdo con la constitución genética de la persona con un último objetivo esencial: mejorar su eficacia y seguridad. Únicamente nos queda agradecer a todos los autores el esfuerzo realizado para redactar artículos de elevado rigor científico de manera clara y comprensible y las facilidades proporcionadas por Elsevier-Doyma y por los editores de ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y MICROBIOLOGÍA CLÍNICA. A todos, gracias.

## Agradecimientos

Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 02/1282; 05/1591; 07/0976); Fundación para la Investigación y Prevención del Sida en España (FIPSE 06/36610); Red Investigación en Sida, Instituto de Salud Carlos III (RIS, ISCIII-RETIC RD06/006/1004); Fundació La Marató de TV3 (02/1830).

## Bibliografía

- Gazzard B. Antiretroviral therapy for HIV: medical miracles do happen. *Lancet*. 2005;366:346-7.
- Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of *Toxoplasma encephalitis*. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. 2000;355:2217-8.
- López Bernaldo de Quirós JC, Miró JM, Peña JM, Podzamczak D, Alberdi JC, Martínez E, et al. Grupo de Estudio del Sida 04/98. A randomized trial of the discontinuation of primary and secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia after highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection. Grupo de Estudio del SIDA 04/98. *N Engl J Med*. 2001;344:159-67.
- Martin AN, Nolan D, Gaudieri S, Almeida CA, Nolan R, James I. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by *HLA-B\*5701* and a haplotype *Hsp70-Hom* variant. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:4180-5.

5. Berns JS, Kasbekar N. Highly active antirretroviral therapy and the kidney: an update on antirretroviral medications for nephrologists. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1:117-29.
6. Núñez M. Hepatotoxicity of antirretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol.* 2006;44(Suppl 1):S132-9.
7. Mallon PW. Pathogenesis of lipodystrophy and lipid abnormalities in patients taking antirretroviral therapy. *AIDS Rev.* 2007;9:3-15.
8. Oh J, Hegele RA. HIV-associated dyslipidaemia: pathogenesis and treatment. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:787-96.
9. Cressey TR, Lallamant M. Pharmacogenetics of antirretroviral drugs for the treatment of HIV-infected patients: An update. *Infect Genet Evol.* 2007;7:333-42.
10. Tarr PE, Telenti A. Toxicogenetics of antirretroviral therapy: genetic factors that contribute to metabolic complications. *Antivir Ther.* 2007;12:999-1013.